# Flash Notes

Pharmacology

Pharmacology
Dr Ahmed Abdelrhman
Blood

Video 2 from munite 30 until 1:27
(warfarian- Interaction Of oral anti coagulant)
oral direct thrombin inhibitors
oral direct factor $X_a$ inhibitors
introduction to antiplatelet drugs

امتي ميبقاش في vitamin K؟
ال dietary intake مش مهم لأن أنا محتاج جرعات صغيرة لكن الأهم broad spectrum antibiotics
- قاعدة بقي كده ان شاء الله حتي لما ناخد ال antibiotics
أي antibiotic broad spectrum) بالذات لو مكنش بيمتص كويس من ال GIT هو قاعد جوا ال GIT يبوظ الدنيا في ال Flora فممكن يعمل inhibition علي ال vit K synthesis تلاقي العيان دخل في ال hypoprothrombin
-احنا قلنا من شوية إن ال vit K is fat soluble ومحتاج bile , فلو في اي حاجة مش موصلة ال bile لل GIT مش هقدر امتص الدوا , زي ال obstructive jaundice بكون في حصوة سادة طريق ال Bile لازم ال intestine تكون كويسة يبقي لو عندي حاجة اسمها mal absorption مش هقدر امتص ال vitamin ده
- لما ناخد ان شاء الله في ال GIT حاجة اسمها liquid paraffian ده بيتاخد oral , لقو من عيوبه انه بيمنع امتصاص ال vit K وتلاقي العيان بعد شوية لو بياخد لفترة طويلة تلاقية يجيلك بنز يف لأ، هو مع امتصاص ال vit K و منع activatin of coagulation factors
- فاكر دوا اسمه orlistat قلناه مع بعض في علاج ال obesity كان من ضمن العيوب المكتوبة بيقلل امتصاص ال fat soluble vit ومن ضمنها طبعا vit K
- ابه كمان هنا بقي ؟ ! يكون ايه عنا في ال liver ??

لازم يكون ال liverحلو وشغال عشان يعمل الفكرة بتاع ال enzymes دي لو في liver disease مش هيعرف يشتغل
- الأطفال اللي هم neonates عندما deficiency شوية في الكفاءة بتاعة الكبد , يبقي ال warfarin زي ما قولنا من شوية ويا ريت تفتكر من النهاردة بقي ال aspirin لما نوصله ختلاقي إن الجرعة الكبيرة من ال aspirin ليها warfarin like action
**- سؤال لسه ان شاء الله هتأخده في ال cns في ال aspirin بس من دلوقتي كده ايه ال causes of bleeding by aspirin ؟؟؟**
-لو جرعة صغيرة من ال aspirin الي هو ال aspirin small dose او جرعة الأطفال بيشتغل ل antiplatelet يعمل inhibition لل thromboxane $A_2$ فيمنع ال aggregation

VISIT…

LANZAROTE
Caliente.COM

- لو large dose يبقي هيعمل warfarin like
- الثالثة بقي , لو بيتاخد aspirin مع ال warfarin هي displace ال warfarin من ال plasma protein
- طب خلصنا كده من شغل ال vit K
- اللي مكتوب بس عندنا في الكتاب عشان ال action اللي مكتوب هو ده اللي انا شرحته في الرسمة بس انا معرفش الحقيقة هي اسهل ولا اصعب
- الموجود في الكتاب هو عايز يقولي كدجه ان ال vitK اللي هو المستطيل كده الي فوق ده بيحصله activation عن طريق reduction علي الشمال عن طريق ال vit K reductase فبيديني active vit K اللي هو بيعملcaroxylase لل factor اللي احنا قلناه , وهونفسه بيرجع في شكل vit .K oxide ده inactive form فلازم يحصله activation تاني عن طريق vit K oxide reductase
- طبعا اتفقنا ان هو بيشتغل invivo بس مبيشتغلش invitro
- الجرعة معتقدش أنها مطلوبة بس ال average كده في ال warfarin←5mg ممكن تبقي جرعة صغيرة شوية 2او 2.5 mg أ, ممكن نزود شوية بعد كده علي حسب بقي الاختيار اللي هنعملة ان شاء الله داوقت

**- النقطة اللي جاية بقي control of the dose , هو احنا ليه مع ال heparin كنا بمضطر نعمل التحليل في المعمل ؟؟**

- عشان unpredictable مش كده كانت مشكلته ممكن يمسك في حاجات كتيرة ف ال جزء الباقي منه مش قادر احسبه
- ال warfarin ؟! هو unpredictable برضو بس unpredictable عشان في drug interaction كتير اوي عشان في factors كتير أوي ممكن تأثر علي نشاطة سواء بالزيادة أو النقص يعني زي ما قلتلكو من شوية ال diet وال antibiotic و الأدوية التانية والحاجات دي برضو بتعمل drug interaction كتيرة اوي فبرضو ممكن اسميه ليه upredictable pharmacokinetic s and pharmacodynamics
فلازم اعمل اختبار , المرة اللي فاتت عملنا ايه في ال heparin ###؟
(PTT) partial thrompoplastin time والمفروض الnormal PTT ده من 30 إلي 40 ثانية , لما أدي heparinالوقت هيزيد الفترة اللي بياخدها الدم عشان يتلخبط بالطريقة بالطريقة دي هتبقي أطول , أنا عايزاها تبقي في حدود 2 ل 2.5يعني لما أجي أقول الرقم زي ما قولنا امبارح مندقيقة ل دقيقة ونص يبقي احنا صح
- أقل من كده يبقي ال heparin مش شغال صح . أعلي من كده يبقي العيان معرض لنزيف
- نفس المنطق بالظبط مع ال warfarin , بس لو أخدت بالك أن ال warfarin شغله الأساسي علي ال prothrombin مش كده يعني الفكرة كلها في ان هو بيمنع ال activation of prothrombin اللي هو factor II فبعمل اختبار عايز اقيس ال prothrombin بقي الحاجة اسمها P.T ال prothmbin time , اختبار عادي عينه بعتناها للمعمل قلنالهم عايزين ال P.T بتاع العيان , الرقم ال average الموجود في الكتاب ده طبعا بيختلف من معمل للتاني هو من 12 إلي 15 ثانية انا عايزة بقي ... مرتين ل مرتين ونص يعني مثلا لو لقيت ال P.T بتاع ال عيان ( علي اعتبار ال 15normal ) لو لقيته من 30 ل 45 ثانية يبقي احنا صح , أقل من 30 يبقي أعلي الجرعة دي عالية ممكن العيان بقي ينزف بسهولة .
- طيب الاختبار ده مش دقيق الأسباب كثيرة جدا فعملو اختبار غيره ياريت تعرفة بقي : حاجة مهمة أوي اسمها international normalized ratio وممكن تكتب INR الاختصار ده معترف بيه تماما
ودي واضح أنها نسبة مش كده ! بيعملو ايه بقي , بيحسبوا ال prothrombin time بتاع العيان علي اد prothrombin time of control بتاع لمعمل ده فيطلعلي ratio مش كده ميطلعش لا ثانية ولا دقيقة ولا حاجة صح
- هو المفروض ال normal يطلع كام ؟
يطلع ال ratio واحد لو لنا واحد normal يطلع بتاعي 15 وبتاع المعمل 15 , لما بدي warfarin انا متوقع ال prothrombin time هيطول مش كده ؟ هيبقي في حدود 2 او 2.5 هي نفس فكرة ال prothrombin time بس عشان تبقي أدي بعملها علي هيئة ratio
- خلصنا كده من ال control of dose
- نيجي للجزء بتاع ال antidote احنا سميناها امبارح اسم احسن شوية سميناها revesal of action how to reverse the action of warfarin
- ف ال heparin بعمل ايه ؟؟
يوقف ال heparin
بدي antidote اسمه prtamine sulfate وفهمنا الفكرة بتاعته
وكنا بندي fresh blood عشان نعوض ال factors

- النهاردة نفس الموقف : هنوقف ال warfarin وده مش هينفع أوي لأن هو أصلا موجود متخزن لكن برضو لازم اعملها و antidote و محتاج اشرحلك ال antidote ؟! هو vit .K
- اشمعني ؟؟
عشان ال competition مش ال warfarin وال vit ,K بيتخانقوا علي مكان يبقي لو زودت ال vit .K هو اللي هيشتغل . وهيتاخذ IV ومش مهم طبعا الجرعة .
- وطبعا freash blood transfusion عشان اعوض ال coagulation factors
الاستعمالات :
هي هي استعمالات ال heparin ما عدا حاجتين كلن في استعمالين كدا ملهومش لازمة في ال #####
Heparin كنت باستعملهم invitro
-الاستعمالين اللي هما كانوا موصوفين مع ال heparin استعمال صح واستعمال فيه شك شوية
-الاستعمال الصح ايه ؟؟
prophylaxis or prevention of thrombin olism

**مين العيان الي at risk ان يجيله thromboebolism ؟؟**
**كلن في اول صفحة ال كتاب مكتوب ال thrombin أنهي risk factors of ؟؟**
ال red thrombus .
كان أشهرهم اللي راقد في السرير post operative واللي جالة fracture وكل الكلام ده
-ال obese ال pregnant , اللي بتاخد estrogen اللي بياخد cortisone كل الحالات دي , أصل الفكرة ايه أن أنا هدي علي اساس ايه ال prophylaxis يعني لازم حاجة في risk factors عشان ادي ال warfarin يبقي ده الاستعمال المهم ,وكنا امبارح صلحنا نمرة اتنين بقي prophylaxis to prevent postoperative various venous
وقلتلكو دي كانت غلطة مطبعية وبقت venous بس الحمد لله
-طبعا أكتر حاجة بتخوفني في ال venous thrombosis إن يحصل وراها pulmonary embolism
- الاستعمال الأ,ل هنقوله طبعا في الامتحان بس مبقاشمهم هو مكتوب treatment of DVT - pulmonary embolism - myocardial infarction - cerebral thrombosis

كلمة treatment of دي مبقتش صح أوي بقي أوي لأنها فكرته ان أنا امنع تكوين الجلطة لكن لو عايز أدوب الجلطة ده ان شاء الله بعد شوية كده ال fibrolytics
- ده بالنسبة للاستعمالات مفيش بقي حكاية ال in vitro مفيش ال hyperlipidemia
- ال side effect : طبعا ده في الامتحانات في ال written يعني لما يجي enumerate تكتب الحاجات المهمة في الأول و كده وتخلي الكلام الفارغ بقي في الأخر, يعني اما يكون حاجة ليها ؟! Adverse effect متفكرش تكتب nausea & vomiting دي واحدة ودي واحدة وبعدين كده allergy وبعد كده hypersensitivity
- انت عارف أشهر عيوب في ال heparin ال hemorrhage وزي ما قولتلك امبارح كده hemorrhage treated by ورص بقي الرصة بتاعتك تتوقف الدوا و و antidote والكلام ده
- النقطة نمرة اتنين allergy و hypersensitivity و ال hypersensitivity ليها أكتر من شكل لكن كتاب القسم كاتب نمرة أربعة skin rash حاطط ال hypersensitivity لواحدها وبعدين ال skin rash مع ان هي حاجة واحدة
-نمرة تلاتة : دي في بداية العلاج بال warfarin تلاقي العيان يشتكي من anorexia و nausea و vomiting والكلام المشهور بتاع ال GIT
- نمرة أربعة مكتوب جمبها skin necrosis , الناس اللي بتاخد warfarin تلاقي حتت في الجلد كده necrotic شوية لكن هو very rare مش عارف أقولكو تفسيرها هو عموما احنا اتفقنا ان ال active Vit K هو اللي بيعمل activation لل coagulation factors ولل anticoagulant protein .

صح مش قلنا كدا؟ العيان اللى بياخد ال warfarin احنا منعنا تكوين الاتنين سواء ده او ده لكن فى ال blood موجودين.
عندنا prothrombine,7,9 لازم استنى لحد ما يتكسروا وعندى protein C and S بيتكسروا الاول يبقي فيه اى ف ال blood ؟ ال coagulant factor فيحصل نوع من ال imbalance ناحيه ال coagulation

يعنى عندى coagulant factor ومعنديش قصاده anti-coagulant factor فنقول عليه hypercoagulability state قد تؤدى ل skin necrosis ده علشان لو فى الشفوى انت اتسحبت وقعدت تسمع فى عيوب ال warfarin وروحت قولت skin necrosis ليه يابنى او ليه يابنتى؟ منقولش واحنا مالنا مش مهم علاجها بس فى ناس كتير بتحب تدى heparin عشان كدا العيب اللى قولنا عليه teratogenic لان الطفل بيبقي مشوة فى العظم بتاعه يعنى لو شوفتوا صور ل teratogenic effect of warfarin شكل العضم بتاع الوش بتاع الطفل مرعب جدا ساعات بيعمل مشاكل فى organs تانيه برضو.

هنقول بقى ان شاء الله ال interaction of oral anticoagulant, هنقول بس الاول ال contraindication نفس بتاع ال heparin

1/ ان يكون العيان عنده allergy للدوا

2/ان يكون عنده اى حاجه تانيه ممكن تخليه ينزف اى مشكله زى ال hemophiliaاو عنده active tuberculosis ال TB لوحده ممكن يخليه ينزف يبقي لو بياخد anticoagulant هيحصل sever bleeding, يكون عنده ulceration in GIT يكون عنده مشكله زى ال visceral carcinoma , يكون ست داخله فى threatened abortion , postoperative انا متوقع فى اى عمليه ممكن يحصل bleeding فانا خايف ادى anticoagulant فى عمليات معينه اللى النزيف بتاعها ممكن يعمل مشاكل زى ال brain, eye and spinal cord.

الكتاب كاتب sub-acute bacterial endocarditis خايف من ال embolism

هنا كاتب عن ال heparin فى ال liver and kidney disease لكن فى ال warfarin انا يهمنى بس ال liver لان ال kidney ملهاش دور فى التخلص منه.

فى على فكره contraindication انا عارف انه مش موجود فى الكتاب من زمان بس هو مهم اوى فى الناس اللى بتاخد anticoagulant حاجه اسمها uncontrolled hypertension يعنى ايه؟

يعنى عيان ضغطه عالى ومبياخدش دوا او يعنى ضغطه مش متظبط ايه المشكله لما ياخد anticoagulant ؟ لان من مشاكل ال hypertension انه ممكن يحصل cerebral hemorrhage وتخيل بقا لو واحد ضغطه عالى ومش واخد باله يحصل مع ال anticoagulant ← sever hemorrhage فظيع.

طبعا الحاجه الزياده الموجوده فى ال warfarin الكتوبه لواحدها دى ال pregnancy .

فى بقى الجزء بتاع ال drug interaction معرفش بقا هنعرف نالف ولا موصلناش لهذه المرحله؟ يعنى اى الحاجات اللى قولنا عليها انهارده اللى ممكن تزود نشاط ال warfarin والحاجات اللى بالعكس تقلل نشاطه؟ هو فيه عنوان كدا ال factors enhance the action of warfarin يعنى بتعمل اى؟ بتزود احتمالات ال bleeding.

طيب هعرف ازاى ان العيان ده معرض لل bleeding اى الاختبار اللى مممكن اعمله؟ ال PT or INR . دول اخبارهم اى؟ يزيدو فوق 2.5 يبقوا بيعملوا prolongation of prothrombin time .

العكس بقى لو انا بدى حاجه بقلل نشاط ال warfarin العيان معرض ل thromboembolism ودى هعرفها ان ال PT and INR اقل.

طيب مين بقي يقولى من اول ال absorption اللى احنا قولناها؟
يعنى فى ادويه بتقلل الامتصاص واقولك على اشهر مثال لدوا بيقلل الامتصاص, دوا اسمه cholestyramine وهتلاقيه فى الجدول .
طيب تعالى بقى للجزء بتاع ال displacement of warfarin الادويه اللى بتعمل displacement هتعمل اى فى تركيز ال warfarin ؟ هتزوده لانها بتحول ال bound form to free .
اشهر الادويه اللى بتعمل كدا NSAIDs وال sulfonamides , فى ادويه كتير جدا على فكرة عدت عليك وانت مش واخد بالك.
ال propranolol كان زمان بيعمل كدا, الدوا اللى كان اسمه verampil كان CCB دوا اسمه ### فى ال arrhythmia كان ممكن يعمل كدا, ال furosemide كان ممكن يعمل كدا.
وانا مش عارف ليه الكتاب يكتب المعلومه فى حته ويجى فى حته تانيه ميكتبهاش!! يعنى مش عارف ليه قال على الادويه كلها انها بتـ displace the warfarin ولما جه اتكلم عن ال warfarin مقالهاش تانى.
بص بقى اللى كاتب القسم كاتبهم فى الاول على الشمال كاتبلي دوايين دوا اسمه phenylbutazone ودوا اسمه sulfinpyrazone والاتنين على فكره تبع مجموعه معينه اسمها NSAIDs .

تعالى على النقطه التالته بقي الدويه دى metabolized by hepatic microsomal enzymes , لو اديت HME inducers يبقي انا بقلل نشاط ال warfarin زى مثلا اللى هنلتزم بيهم علشان الكتاب دوا اسمه barbiturate وال rifampicin دول امثله فى ال general pharmacology .
الادويه اللى بتـ enhance hepatic microsomal enzymes , يبقي عندنا فى ال drug interaction ال microsomal enzymes inducers بتقلل نشاط ال warfarin هتلاقى ال PT بدا يقل فالعيان يتعرض ل thromboembolism.

العكس بقا لو اخدت معاه HME inhibitors وعندنا امثله كتير اوى فى المنهج بس انا قولتلكوا المثال القريب اوى اشهر حاجه ال cimetidine وال omeprazole كتاب القسم كاتب كمان ادويه جديده شويه هنبص عليهم فى الحاله دى هيبقي نشاط ال warfarin هيعلى ال PT , العيان معرض ل BLEEDING وفى الحاله دى you have to decrease dose.

اللى مكتوبين فى الكتاب ودى الحقيقه من مفاجات الكتاب هتلاقيه كاتب فى المجموعه الاولانيه liver enzymes inhibitors فى اول column كدا فى الجدول وفى اخر column كدا فى نفس ال column كاتب ادويه تانيه و هم نفس المجموعه الحقيقيه, يعنى الادويه اللى تحت والادويه اللى فوق دول HME inhibitors.
هما متقسمين بس فى الكتاب هما بيكسروا كل انواع ال warfarin انتوا سمعتوا عن حاجه اسمها isomers ### ففى ادويه بتكسر isomer معين وفى enzymes بتكسر الاتنين فعشان كدا هو مقسم الادويه دى بالطريقه دى .
انا عايزك بقى تعرف الادويه ال inhibitors كلها, هو الكتاب كاتب ال Amiodarone مين فاكره ده؟ antiarrhythmic كان بيقلل كل حاجه فى ال arrhythmia هو اصلا كان class Ш فيشغل k blocker .
وكان يقدر يقفل الصوديوم فيبقي class 1 ويقدر يقفل ال β ويبقي class *П* ويقدر يقفل الكالسيوم ويبقي class4, الدوا ده كان toxic شويه, والدوا ده بيعمل hepatic microsomal enzymes inhibition and

free form of warfarin يبقي الدوا ده مزعج هيزود ال displace warfarin from plasma protein ومش هيخليه يتكسر.

**قلنا بقي ال cimetidine وياريت تزود ال omeprazole .**

دوا مش مهم اوى فى المنهج او فى الحقيقه مش مهم خالص فى المنهج اسمه disulfiram انت عارف الدوا ده طلع علشان يعالجوا بيه ادمان الخمر الناس اللى بيشربوا alcohol وعايزين يبطلوا طلعوا ليهم دوا يمنع تكسير ال alcohol ويوصل ال alcohol ده لمرحله اسمها aldehyde يمنع enzyme اسمه aldehyde dehydrase فلما اخد الدوا وانا باخد الكحول ده يعلى عندى ال aldehyde فيعمل nausea and vomiting او flushing وبالتالى اكره العيان فى الكحول وده فشل تماما فى الطب, ليه؟ العيان لما كان بيشرب الخمرة لوحدها كان زى الفل ولما ياخد الدوا ويشرب الخمره بدا يتعكنن يبقي اكيد العيب فى مين؟ فى الدوا فيبطل الدوا طبعا على طول.

فى ادويه فى المنهج هنسمعها اسمها disulfiram like يبقي دى تعمل مشكله فى انهى عيان؟ هل كل عيان ياخد الادويه دى يحصله nausea and vomiting والكلام ده؟ لا دا مرتبط بس بال alcohol يبقي بتعمل مشاكل فى اللى بيشرب alcohol بس.

دا بالنسبه للادويه اللى هى ال inhibitors برضو هنكمل معاها دوا اسمه trimethoprim sulfemethoxazole ده دوا عباره عن combination من حاجتين ده دوا بيعالج ال bacterial infection لو سمعتوا عن ال setrim او الادويه اللى فى السوق دى مركبات sulfa برضو دى بتشتغل by inhibition على ال HME .

فى دوا اسمه metronidazole ده مش غريب ده, ده بيتاخد فى inhibition of H. pylori برضو عيبه انه HME inhibitor فبرضو ممكن يعمل مشكله مع ال warfarin ,
ال fluconazole ال nazole اللى ف الاخر دى معناها antifungal احنا سمعنا عن ال ketonazole قبل كدا لكن ال fluconazole دوا مختلف شويه ده اصلا antifungal لكن ليه inhibitory effect على hepatic enzymes.

**انتوا سمعتوا عن دوا اسمه allopurine فاكرينه مش كدا؟**

كنا بنقول عليه xanthine oxidase inhibitors بيمنع ال formation of uric acid ال allopurinol ده من الادويه اللى تقلل ال metabolism بتاع ال warfarin تخلى ال warfarin بتاعه يعلى اوى ويمكن فى المحاضرات القديمه كان فى حاجه بنقولها مثلا واحد بياخد allopurinol بقاله خمس سنين عايش عليه عنده gout وبياخده وبعدين جاله thromboembolism فكتبوله warfarin ومقالش للدكتور انه بياخد allopurinol الراجل ده دخل فى massive bleeding والهيموجلبين بتاعه بقي 4 وكان على وشك انه يدخل فى shock ويموت.
فى ادويه طبعا كتير بس انا مش عاوز ازود اكتر من كدا على الكتاب.

ايه بقا علاقه ال broad spectrum of antibiotic بال warfarin هيعملوا inhibition على ال flora

ويمنعوا تكوين ال vitamin K , فهيخلوا شغل ال Warfarin اخباره اى؟ هيزيد.

طيب من ال drug interaction الموصوفه عندنا الاسبرين, انا عايك بقي تقولى على رواقه علاقه ال aspirin بال warfarin ؟
ال pharmacokinetic قلناها انه بي displace the warfarin , لكن هو بقي بيعمل حاجات pharmacodynamics لو اتاخد بجرعه صغيره هو antiplatelet يزود احتمالات النزيف لو اتاخد بجرعه كبيره اوى يشتغل كانه warfarin عمل مايسمى warfarin like action .

من ال drug action المهمه اوى ال vitamin K , اى العلاقه ابين ال Warfarin and vitamin K بتسمى اى؟ antagonism الكتاب كاتب antagonism
السؤال بقي البديل هو ايه اللى يخلى العيان ياخد warfarin and vitamin K ؟
السؤال ملوش علاقه بالب يعنى السؤال حاجه اجتماعيه, يجى العيان كده بياخد warfarin وتلاقي ال warfarin بتاعه مش شغال عملت ال INR لقيته مش راضي يوصل ل 2 او 2.5 ولما تقعد مع العيان وتقعد تحقق معاه تبص تلاقيه بيحب اوى الجرجير والخس والكلام ده وقاعد ياكل فيهم طول النهار والليل تطلع دى مشكلته انه بياخد جرعات كبيره اوى من ال vitamin K وتحصل competition .
ياريت بقي تزود بقي مع الجزء بتاع ال vitamin K ده فى دوايين بيزودوا ال Coagulant factors فى دوايين بيخلوا ال liver يصنع ال factors اللى هى prothrombin, 10, 9, 7 الدوايين دول اللى هما ال estrogen and corticosteroids ال cortisone لحد ما نوصله علشان كدا لو اخدت بالك فى ال risk factor of red thrombus كان مكتوب فيها الادويه دى.

فى حاجات بقي عندنا مرضيه حاجات زى ال hypo and hyper thyrodism , ال hyperthyroidism غالبا معاه catabolism عالى فيزود ال turnover of coagulant factor يخليها تتكسر بسرعه فده ممكن يعلى تاثير ال warfarin , ال warfarin مش لاقى coagulant factors كتير فشغله عالى, العكس لو العيان ده عنده hypothyroidism تلاقى ال coagulant factors دول موجودين فى الدم وقت طويل فكان حصل antagonism مع ال warfarin .

مكتوب عندنا كمان حاجه ملهاش علاقه بال drug ال heredity resistance هو العنوان بس غريب شويه مكتوب Mutation of vitamin K.
فى حاجه اسمها كدا؟
ال mutation ده فى enzymes اللى بتعمل شغل ال vitamin K يعنى mutation of vitamin K enzymes or vitamin k cycle.

من ال factors المرضيه برضو ال hepatic disease مكتوب فى العمود اللى فى النص ال hepatic disease انها increase tumor of clotting factors هى دى غريبه شويه انا الحقيقه انا استغربتها شويه, يعنى ال liver disease ازاى يسرع ال turnover بتاع ال clotting factors ملقتش ليها الصراحه تفسير خالص بس لقيت نفس الجمله مكتوبه فى نفس الكتاب.

اخر drug interaction بقي مع ال diuretics ايه العلاقه بقي؟
العلاقه هنا على فكره مش displacement ولا حاجه العلاقه هنا انه زاد تركيز ال coagulant factor فى الدم نزلنا مية مش كدا؟ فال plasma volume فى الدم بدأت تقل شويه فده زود ال concentration of coagulant factor.

المجموعه اللى بعد كدا احنا الحمد لله كدا خلصنا الهيبارين وال warfarin , المجموعه اللى بعد كدا اسمها oral direct thrombin inhibitors معندناش الحمد لله غير دوا واحد اسمه dabigatran .

## نتكلم عن ال dabigatran

## Pharmacokinetics and dynamics

بص بقى على المزايا الموجوده فيه الميزه الاولانيه المكتوبه عندنا في الكتاب انه predictable : predictable pharmacokinetics & bioavailability

يعني اما بدي جرعه بتوقع كويس اوي اللي هيوصل منها للدم و يبدا يشتغل بعد قد ايه

طب هو ليه ال warfarinكان unpredictable

عشان ال drug interactionمشاكل كتير مع ادويه و مع vit. Kالقصه دي

الدوا ده بقى فيه predictabilityو بالتالي اقدر اعرف ال actionبتاعه يعني اقدر اتوقع ال pharmacodynamicsبتاعته

ايه الفايده في كده ؟

لما كان ال high molecular weight heparinالقديم كان unpredictable كان لازم اعمل PTTلكن لما طلعو ال low molecular weightالجديد مبقتش محتاج

نفس المعلومه بالظبط ال dabigatranمش محتاج متابعه

المعلومه نمرة اتنين rapid onsetو offset

ايه offsetدي ؟

يعني يشتغل بسرعه و لما اوقفه ينتهي شغله

هو بيتقارن مع ايه ؟ ال warfarinطبعا اللي هو كان اخباره ايه delayed onset & long duration after

لما اوقف ال stoppage warfarin يقعد كذا يوم

## USES :

امتى استعمله بقى كتاب القسم كاتب الحقيقه 3 استعمالات :

اول واحده prophylaxis & prevention

ال cerebral stroke ان يكون حصل في ال brain Thrombosis

نمرة اتنين فيه حاجه اسمها systemic embolism فيه عيان عنده مرض اسمه AF ده اللي هو ايه ؟ atrial fibrillation دمشكلته ايه ده ؟

ال atrial rate سريع اوي و irregular

ايه علاقة ال AF بالجلطات ؟

لما ال Atrium ميبقاش coordinate في الشغل بتاعه هو ميهمنيش في شغل القلب لان الدم بينزل في ال ventricles by gravity هو انا يهمني فيه انه بيحصل stasis بالذات في حته اسمها ال auricle حته عامله زي الودن كده موجوده في ال left atrium ممكن بقى لما يتحسن ال AF تلاقي الجلطه دي طلع منها emboli فعمل systemic embolism

حكاية بقى valvular و non-valvular دي مش بتاع فارما خالص الصراحه هبقى بغشك لو قلتلك اني عارف الفرق ما بينهم لكن المعلومه البسيطه اوي ان ال valvular دي معناه المشكله فين ؟ في الصمامات و غالبا هيبقى معاه مشكله في ال mitral reverse, mitral stenosis mitral

فيه نوع تاني بيحصل AF و معنديش مشكله في الصمامات و على حد معلوماتي ان مفيش فرق في العلاج

الاستعمال التاني ال More common بقى بديه كوقايه لل embolism في الناس اللي at risk و اشهرهم اللي راقدين في السرير زي اللي عامل عملية تغيير مفصل سواء hip و knee replacement عارفين طبعا المفاصل الصناعيه لو فيه مفصل مكسور ببدله بمفصل صناعي ده بالنسبه لل indications بتاعة الدوا

اخر معلومه بس في ال dabigatran ان هو من الادويه اللي معتمده على ال renal clearance ف we have to adjust the dose في الناس اللي عندهم renal disease

المجموعه الاخيره بقى في ال oral حاجه اسمها **oral direct factor 10 inhibitor**

المجموعه دي بقى اللي اتفقنا عليها فيها اسمين اللي هما rivaroxaban&apixaban

## Mechanism of action

بيشتغلو على factor 10

Direct inhibition

على factor 10 ودي ميزه مهمه جدا طبعا

## Uses

بيتاخدو oral في الناس اللي عندهم اي مشكله في thromboembolism و هو في الكتاب مركز في الناس اللي عندهم AF اللي احنا قلناها من شويه بقى

برضو معتمد على renal clearance و بالتالي محتاج اعمل dose adjustment

العيب بتاعه مفيش antidote و لو حصل منه نزيف الحل الوحيد اني اوقف الدوا و fresh blood transfusion

اسمعو بقى نمره اتنين في الادويه اللي ليها علاقه بال blood coagulation مجموعه اسمها antiplatelet drugs

فيه ناس برضو بتسميهم antithrombotics افتكر معايا ازاي كان بيحصل خطوة ال platelet aggregation

كان بيحصل damage في ال endothelium فبيحصل exposure لحاجه اسمها collagen , von willebrand factor فتبدا ال Platelets تعمل اول خطوه اللي adherence

و بعدين ال platelets اللي لزقت دي بدات تبقى active فبدات تحصل منها الخطوه التانيه بتاعة ال release بتطلع release serotonin

وتطلع حاجه مهمه اوي اللي هي TXA2 و بتطلع Platelet activating factor وتطلع حاجه عليها كلام كتير اوي اللي هي ADP Adenosine diphosphate

طبعا الحاجات دي كلها كانت بتستدعي عدد كبير من ال platelets يلزق في نفس المكان لكن فكرني ال ADP ده كان بيعمل ايه ؟

هو ليه Receptor على ال platelet لما يشتغل عليها بيعمل نوع من ال synthesis بيبتدي يظهر على ال platetlets receptor تاني كان اسمه ملخبط كده glycoprotein 2b-3a

الماده دي اسمها ايه ؟ fibrinogen

يعني ده ال fibrinogen و ده ال receptor بتاعه

ايه وظيفة ال fibrinogen بييجي يمسك في ال receptor بتاعه و يلزق ال platelets في بعضها عشان يعمل ال

aggregation بتاع ال common pathway

برضو افكركو تاني ال fibrinogenبيمسك في ال receptorده في حته كده سميناها delta chainفي ال fibrinogenعشان لما نيجي نتكلم عن الادويه هتلاقينا بنتكلم ان فيه انواع من ال drugsبتعمل antagonismمع ال delta

فيه حاجات سهله بقى عشان افكر في الحاجات اللي بتمنع ال aggregation

ايه هي ال factorsاللي بت induceليه ؟

Serotoninو PAFو thromboxaneو الكلام ده بي induce aggregation

اكيد فيه factorsتانيه بتمنع ال aggregation ايه اللي بيخلي ال plateletsفي ال normal blood vesselsمش شغاله ؟

ال PGI2اللي بنسميه Prostacyclinو برضو قلناها امبارح بيشتغل ازاي عال Plateletده ؟؟

ليه receptorsتمام و ال receptorده لما يشتغل يشتغل عن طريق ال Gsو ال Gsدي تنشط adenylatecyclase فازود C-AMP

و ده من الحاجات المهمه اوي اللي تعمل inhibiton of platelet aggregation

أل C-AMPده من الحاجات اللي بتلغبطكو انا عارف , هو ال C-AMPده حاجه Stimulatoryولا حاجه inhibitory ?

على حسب المكان

يعني ال C-AMPفي ال CNSو في ال Heartو في ال proton pumpبتاعة ال stomachيزود فيهم ال Ca يعني بيعمل ايه ؟ stimulation على ال heartهتزود كل حاجه في القلب و على المعده بينشط ال proton pumpيخليها تطلع HCL

الحاجات بقى اللي فيها ال C.AMPبيزود ال bound Caمش ال free Ca مكانين

المكان الهم اوي ال SMF smooth muscle fibers

فاكرين ال β receptorsاللي عال smooth musclesكانت ايه اللي كانت على ال blood vesselsو ال bronchi و ال GIT

ال β2كانت بتشتغل ازاي ؟

طيب عال heartلما شغلت ال β1بال Gsكل حاجه زادت rateو conduction و contractionو كله و لما شغلت ال β2 اللي هي برضو Gsحصل inhibitionفي ال smooth muscle

الفرق ايه بقى ؟

ان ال C-AMPهنا كان بيزود ال Free Caلكن في ال SMكان العكس كان بيزود ال bound Caفبيقلل ال free

المكان التاني بقى هو ده ال plateletsده المكان اللي لما كان بيزيد فيه ال C-AMPيحصل Inihbitionلل aggregation

برضو من ال factorsاللي يمكن مش مهمه اوي عندنا لكن صح بتزود ال aggregationال Caنفسه جوه ال platelets حد عنده دليل ؟

مش عايز حاجه فسيولوجي انا ضعيف في الفسيولوجي عايز حاجه فارما

ال Ca channel blockerفاكرينها كان مكتوب من ضمن ال actionsبتاعتها على استحياء inhibit platelet aggregation لكن لا يستخدمو ك antiplateletيعني مينفعش اعالج عيان عنده جلطات او عايز يمنعها ب Ca channel blocker

اخر factorبقى بي inhibit:ال C-GMP ده ليه Inhibitory effectحد فاكر مجموعة ال ? nitratesكانت بتشتغل ازاي دي؟ تطلع NOفينشط guanylate cyclase فيحول GTP ل C-GMP و كان مكتوب وقتها بقى انه بيعمل antiplatelet action

اخر سؤال بقى للناس المصحصحه لسه هو ال C-AMPده عشان ازوده اعمل ايه ؟

عندي طريقتين يا اشغل ال receptorبال Gsفازود ال formationيا اما امنع تكسير ال C-AMP

ايه اللي كان بيكسر ؟ حاجه اسمها Phosphodiesterase

بسرعه كده حد يالفلي مش ادويه لكن طرق how to inhibit platelet aggregation

من اللي انت شايفه ده فيه factorsبتزود ال aggregationو factors تانيه بتمنع او بتقلل ال aggregation

ايه ال mechanismاللي ممكن اعتمد عليه في الموضوع ده

نظريا حاجه ليها علاقه بال serotonin معندناش

ايه تاني اعمل ايه في ال thromboxane A2اقلل تصنيعه

طيب اقلل تصنيعه ازاي بقى انا فاكر ان هو كان بيتكون زي ال prostaglandinsكده بييجي من ال

thromboxane A2 synthase enzyme بحاجه اسمهاarachidonic acid

لو انت وقفت ال enzymeده يبقى انت منعت تكوين ال TXA-2

يبقى ده شغل ال aspirinزي ما هنقول ان شاء الله دلوقت

ال PAFمعندناش ادويه ليه

اعمل ايه في ال ADPانا عارف ان هو بيطلع من ال Platelets بيروح يشتغل على ال receptorsعلى ال platetletsالتاني بيتدي بعد كده يطلع glycoprotein receptors فيعمل aggregation في الاخر

يبقى اعمل ايه بقى ؟ اقفل ال receptorده يبقى فيه مجموعه اسمها ADP receptor antagonist

نظريا اقثل ال Ca channelو دي مش مهمه اوي زي ما قولنا

اعمل ايه في ال glycoprotein receptor?

دي اخر خطوه مش كده اخر حاجه في ال common pathway

لو قفلت ال receptorده مش هييجي بقى ال fibrinogenيمسك فيه و يعمل aggregation

اعمل ايه في دول بقى ؟ ازودهم ممكن ادي prostaglandin analogueعارف مش موجود في الكتاب بس هفكرك كان موجود في المنهج قبل كده في ال autocoids

ازود C-AMP, ان انا اعمل Inhibition لل phosphodiesteraseمثلا او ازود ال C-GMPزي ما قلنا مع ال nitrates

طب نبص بقى عشان نخلص من الموجود في الكتاب , كتاب القسم في ص 80عامل الرسمه للمره التانيه بتاعة ال plateletsو ازاي بيحصل فيها aggregation

قبل ما نقول اسامي الادويه انا عايز اقولك قاعدتين مهمين اوي في ال antiplatelets

## Common adverse effect & common use

Common useحد يقولي بقى استعمال ال antiplatelets عشان امنع ال white thrombusبتاعة الشرايين

مين العيان اللي معرض اوي يجيله white thrombus

الناس اللي عندهم stable anginaو unstableو myocardial infarction

او حتى بيتاخدوه ك prophylaxisاي حد سنه كبير بياخد aspirinعشان ميحصلش عنده thromoboembolism

ايه كمان؟؟ اي عمليه جراحيه في القلب او قسطره او ركبت دعامه مع الكلام ده ممكن يحصل شوية activation لل platelets بمنعه عن طريق اني بادي antiplatelets

يبقى ده ال common use

ال common side effect ايه ؟؟

اي دوا anticoagulant وantiplatelet وfibrinolytic اخاف من النزيف يبقى كلهم ممكن يعملو ك side effect bleeding في اي مكان

عيب ال bleeding بتاعهم انه ملوش antidote فاضطر اوقف الدوا بقى و fresh blood

طب بص هنا على اول محموعه cyclooxygenase inhibitors اللي هو ال aspirin ال aspirin عشان يعمل الشغلانه دي بيتاخد بجرعه اسمها جرعة الاطفال احنا بنسميها small dose لكن في الحقيقه في كتب الباطنه اسمها pediatric dose وinfantile dose اللي هي 75-150 mg

## Mechanism of action :

الفكره فيه ايه بقى ؟ انا جيت منعت ال cyclo-oxygenase اللي موجود في ال platelet اللي بنسميه TXA2 يبقى منعت تكوين ال TXA2

انا عندي هنا Endothelium ده بيكون ماده مهمه اسمها ptostacyclin و PGI2

تقريبا نفس ال cyclo-oxygenas \ enzyme بيسموه بالتحديد يعني prostacyclin synthetase

انا لما اديت ال aspirin وقفت ال TXA2 ووقفت تصنيع ال Prostacyiln خلي بالك ال aspirin الوحيد في كل الادويه اللي بيمنع ال cyclooxygenase irreversibly والتفسير غلى فكره ان فيه acetyl group

هو ال aspirin اسمه ايه ؟ acetyl salicylic acid

ال acetylgroup دي هي اللي بتيجي تمسك في ال enzyme و تدمر ال enzyme و تعمل irreversible inhibition

تفرق معايا ايه بقى ؟ ال platetlet مفيهاش nucleus انا عشان ابتدي اكون TXA-2 او اكون Prostacyclin لما اطلع enzyme جديد لازم يكون عندي nucleus تصنع ال protein ده

ال platelet مفيهاش nucleus و ال platelet بتعيش 7 ايام

يبقى انا عملت ايه ؟ عملت irreversible inhibition of TXA2 for the life span of platelets

اما ال prostacyclin اخباره ايه ده جاي منين ؟

ال endothelium و ده خلايا فيها nucleus فال enzyme اتدمر لكن اقدر اصنع غيره لكن اللي حصل ايه ال TXA2 مبقاش موجود و ال Prostacyclin رجع يتكون تاني فحصل نوع من ال shift of balance ناحية ال prostacyclin اللي هو بي inhibit ال platelet aggregation

احنا و احنا بنتكلم عن ال autacoids قلتلكو حاجه يمكن علميا مش مظبوطه اوي بيعمل selective inhibition of TXA2 synthesis

الكلام ده مش مظبوط هو مبيروحش عال enzyme ده يبوظه و يسيب ال prostacyclin شغال لا هي الفكره كلها كده وقفت enzyme في خليه مفيهاش nucleus فمقدرتش تكون تاني لكن هنا و قفت ال enzyme في nucleated cell فقدرت بعد شويه تكون enzyme جديد